Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. D. Waller
Abteilung Innere Medizin II
Vorstand: Prof. Dr. H. D. Waller

THERAPIE DES MORBUS HODGKIN MIT EINER KOMBINATION VON VINCRISTIN, CYCLOPHOSPHAMID, PROCARBAZIN UND PREDNISOLON IN ABWANDLUNG DES DE VITA – SCHEMAS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Koos
aus Weinsberg

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0113

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. D. Waller
Abteilung Innere Medizin II
Vorstand: Prof. Dr. H. D. Waller

THERAPIE DES MORBUS HODGKIN MIT EINER KOMBINATION VON VINCRISTIN, CYCLOPHOSPHAMID, PROCARBAZIN UND PREDNISOLON IN ABWANDLUNG DES DE VITA – SCHEMAS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Koos
aus Weinsberg

1974

Dekan:	Prof. Dr. E. Körber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Wilmanns
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. D. Waller

Fotoschnelldruck – Hans-Joachim Köhler – 74 Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	
Aspekte zur Pathogenese	1
Stadieneinteilung	2
Histologische Klassifizierung	3
Therapie allgemein	4
Problemstellung	6
II. METHODEN	
Angewandte Therapie	7
A) Monotherapie	7
B) Kombinationstherapie	8
Untersuchte Patienten	12
Untersuchungsplan	14
Definition der Remissionsarten	15
III. ERGEBNISSE	
A) Behandlungserfolge bei der Monotherapie	16
1. Reaktion auf Therapie	18
2. Remissionsdauer	18
3. Überlebenszeit	19
B) Behandlungserfolge bei der Kombinationstherapie	20
1. Reaktion auf Therapie	21
2. Remissionsdauer	21
3. Überlebenszeit	22
4. Weitere Aspekte	23
Stadien III B und IV A/B	23
N-Lost und Cyclophosphamid	23
Verschiedene Möglichkeiten der Dauertherapie	23

Seite

Abhängigkeit des Therapieerfolges vom histologischen Typ 24

Abhängigkeit des Therapieerfolges von der früheren Behandlung 25

5. Fallbeschreibungen andauernder kompletter Remissionen 26

C) Nebenwirkungen der Monotherapie 28

D) Nebenwirkungen der Kombinationstherapie 30

I V. DISKUSSION

A) Monotherapie:
Literatur und eigene Ergebnisse 34

B) Kombinationstherapie:
Literatur und eigene Ergebnisse 35

C) Vergleich der Ergebnisse der Monotherapie mit denen der Kombinationstherapie 39

D) Weitere Aspekte:
Laparotomie und Splenektomie 40
Problematik der Stadieneinteilung 40
Organbefall per disseminationem oder per continuitatem 41

V. ZUSAMMENFASSUNG 43

VI. LITERATURVERZEICHNIS 45

VII. LEBENSLAUF 55

EINLEITUNG

Aspekte zur Pathogenese

Der Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose, Morbus Sternberg-Paltauf) nimmt innerhalb der malignen Lymphome eine Sonderstellung ein. Ob es sich um eine chronische granulomatöse Entzündung oder um ein Neoplasma handele, wurde lange Zeit diskutiert (42). Im Vordergrund steht heute die Deutung als neoplastische Erkrankung mit unizentrischer Entstehung (45, 54).

Wahrscheinlich durch Viren hervorgerufen (7, 12, 66), treten Granulome mit typischen Hodgkin- und Sternbergschen Zellen im lymphoretikulären Gewebe auf. Im weiteren Verlauf können alle Organe beteiligt werden.

Für den Krankheitsverlauf von Bedeutung sind Defekte des Thymusabhängigen Immunsystems. Sie manifestieren sich in einer abnormen Lymphozytenfunktion und in einer Lymphozytopenie. Die Folge ist eine Depression der Immunreaktionen vom verzögerten Typ (1, 2, 10).

Entsprechende Zusammenhänge zwischen der Funktion des Thymus-Systems und experimentell durch Viren erzeugten Neoplasien sind an Mäusen nachgewiesen worden (34).

Für den Morbus Hodgkin gibt es noch kein allgemein anerkanntes pathogenetisches Modell, das die angeführten Phänomene zusammenfassen würde.

Stadieneinteilung

Für die Wahl der Therapie und die Prognose des Morbus Hodgkin ist es von entscheidender Bedeutung, wie weit sich die Erkrankung per continuitatem oder per disseminationem ausgebreitet hat und in welchem Ausmaß immunologische Abwehrreaktionen gestört sind.

Allgemeine Verbreitung hat die Stadieneinteilung nach Kaplan (1965) gefunden (30):

Stadium I	Lokalisation in einem Lymphknoten und der direkten Umgebung
Stadium II	Befall von mehr als einer Region, entweder oberhalb oder unterhalb des Zwerchfells
Stadium III	Ausbreitung der Erkrankung auf lymphatische Organe einschließlich der Milz sowohl oberhalb als auch unterhalb des Zwerchfells
Stadium IV	Krankheit generalisiert durch Manifestation in nicht-lymphatischen Organen

Durch den Zusatz A oder B wird das Fehlen bzw. Vorhandensein von Allgemeinsymptomen festgehalten:
Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust,
erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Veränderungen in der Elektrophorese, insbesondere Erhöhung der alpha-2-Globuline, Erhöhung des Haptoglobins und des Fibrinogens, pathologische Serumenzyme, Zeichen der Knochenmarksinsuffizienz.

Histologische Klassifizierung

Einen weiteren Fortschritt in der Beurteilung des Morbus Hodgkin hat die histologische Klassifizierung durch Lukes u. Butler 1966 gebracht. Den verschiedenen Formen kommt eine prognostische Bedeutung zu (41).

Nomenklatur nach Lukes u. Butler	Zahl der Patienten (alle Stadien)	durchschnittl. Überlebenszeit in Jahren
Lymphozyten- und/oder histiozytenreiche Form		
a) diffus	23	12, 4
b) nodulär	40	7, 4
Noduläre Sklerose	149	4, 2
Mischform	97	2, 5
Diffuse Fibrose	47	0, 9
Retikuläre Form	21	2, 3

Die Lymphozyten- und/oder histiozytenreiche Form entspricht dem Paragranulom der alten Nomenklatur nach Jackson u. Parker, die Retikuläre Form entspricht dem Hodgkin-Sarkom (29).

Im Verlauf der Erkrankung wandelt sich häufig das histologische Bild in Richtung auf die prognostisch ungünstigeren Formen (41).

Lymphozyten- und/oder
histiozytenreiche Form
nodulär → diffus → Mischform → Diffuse Fibrose
→ Retikuläre Form

Andererseits kann auch zu einem gleichen Zeitpunkt an anderer Stelle ein anderer histologischer Typ ausgeprägt sein.
Daraus ergibt sich eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft einer Probeexzision.

Therapie allgemein

In den Stadien I und II stellt die Lymphogranulomatose eine Domäne der Strahlentherapie dar, die hier kurative Effekte erzielen kann. (14, 45). Sind im Stadium III keine Allgemeinsymptome vorhanden, wird im Einzelfall nach dem Ausmaß der Dissemination entschieden, ob zunächst eine Strahlenbehandlung erfolgen soll.

Die Gefahr einer zu lange fortgesetzten Strahlentherapie liegt in der Myelosuppression, die eine später notwendig werdende zytostatische Behandlung einschränkt.

Andererseits bewirkt eine zu früh einsetzende Therapie mit zytoziden Substanzen Allgemeinschäden bei noch lokalem Befall. Das ohnehin defekte Immunsystem erfährt eine weitere Suppression, die den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen kann (5).

In den Stadien III B und IV wird der Morbus Hodgkin mit zytoziden Agenzien behandelt. Prinzipiell sind folgende Möglichkeiten gegeben:

a) Bei der Monotherapie wird ein einziges Medikament verwendet, bis sich eine Resistenz dagegen entwickelt oder die Nebenwirkungen zum Absetzen zwingen; dann wird auf ein anderes Medikament übergegangen. Es können auch mehrere Agenzien sequentiell gegeben werden, ohne die Entwicklung einer Resistenz im Einzelfall erst abzuwarten. Kontinuierliche oder intermittierende Verabreichung ist möglich.

b) Bei der Kombinationstherapie werden zwei oder mehr zytozide Substanzen simultan gegeben; eine Resistenz entwickelt sich erst spät und bei sehr schlechtem Zustand des Patienten, dann allerdings ergibt sich ein ernstes therapeutisches Problem. Es ist möglich, therapiefreie Intervalle zu lassen oder eine Dauertherapie durchzuführen.

Kombiniert werden zytozide Agenzien mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und Angriffspunkten im Zellzyklus. Sie dürfen unterein-

ander keine Kreuzresistenz aufweisen. Eine unterschiedliche dosislimitierende Toxizität der Medikamente erlaubt es, sie ebenso hoch dosiert zu geben als wenn sie allein benützt würden. So wird eine Summierung der erwünschten Wirkung, nicht aber der Nebenwirkungen erreicht.

Zur Therapie des Morbus Hodgkin werden verwendet:

alkylierende Substanzen
Antimetabolite
Methylhydrazinderivate
Vinca-Alkaloide
zytotoxisch wirkende Antibiotika
Corticoide.

Problemstellung

Die vorliegende Arbeit beurteilt retrospektiv die Krankheitsverläufe von 108 Patienten, die wegen fortgeschrittenem Morbus Hodgkin der Stadien III und IV in den Jahren 1963 bis 1972 in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen mit zytoziden Agenzien behandelt wurden.

Bis zur Mitte des Jahres 1968 wurde nur eine Monotherapie angewandt; seitdem erfolgte die Behandlung durch Kombination mehrerer zytozider Substanzen in einer Abwandlung des von De Vita inaugurierten Schemas.

Die Ergebnisse dieser beiden Therapieformen werden in der vorliegenden Arbeit miteinander verglichen. Außerdem werden Berichte in der Literatur über andere Therapieschemata zum Vergleich herangezogen.

Das Interesse richtet sich vor allem auf folgende Fragen:

1. ist bei der hier angewandten Kombinationstherapie die Remissionsrate höher ?
2. werden mehr komplette Remissionen erreicht ?
3. ist die Remissionsdauer länger ?
4. ist die Überlebensdauer länger ?

als bei der früher angewandten Monotherapie und bei anderen in der Literatur berichteten Therapieformen.

METHODEN

Angewandte Therapie

A) Bei der Monotherapie wurden als zytozide Agenzien benützt:

die alkylierende Substanz Cyclophosphamid (Endoxan R)

bei intravenöser Gabe in einer Dosis von

10 - 20 mg/kg Körpergewicht	wöchentlich	bis zu 4mal oder
25 - 30 mg/kg	alle 10 Tage	bis zu 4mal oder
1,5 - 3 mg/kg	täglich	bis zu 1 Monat

bei peroraler Gabe in einer Dosis von

1,5 - 3 mg/kg	täglich	über Monate

das Vinca-Alkaloid Vinblastinsulfat (Velbe R)

intravenös gegeben in einer Dosis von

0,1 - 0,2 mg/kg Körpergewicht wöchentlich oder alle 10 Tage über Monate

das Methylhydrazinderivat Procarbazin (Natulan R)

peroral gegeben in einer Dosis von

2-3 mg/kg Körpergewicht	täglich	über Monate

Die angegebenen Dosen wurden bei einzelnen Patienten auch kurzfristig überschritten, wenn sie es gut vertrugen.

Eine zytozide Substanz wurde jeweils so lange gegeben, bis Resistenz dagegen auftrat oder die Nebenwirkungen zum Absetzen zwangen. Dann wurde auf ein anderes Medikament übergegangen oder eine Strahlenbehandlung umschriebener Manifestationen eingeschoben.

Bei stärkerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens wurde zusätzlich oder intermittierend Prednisolon gegeben.
Finale leukozytopenische Zustände wurden nur noch mit Prednisolon behandelt.

B) Für die Kombinationstherapie, die eine Modifikation des von De Vita angegebenen Behandlungsschemas darstellt, wurden auf Grund der Unterschiede im Wirkungsmechanismus und in der dosislimitierenden Toxizität folgende zytozide Substanzen ausgewählt:

	Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt	dosislimitierende Toxizität
Vincristin (Oncovin R)	Mitoseblock, sowie zytozider Effekt auf Zellen in der S-Phase (71) (44)	neurotoxisch
Cyclophosphamid (Endoxan R)	wirkt alkylierend, Hemmung eines Umbauprozesses des Nukleoproteins am Übergang von der S-Phase in die G_2-Phase (26), Hemmung der DNS-Synthese (69) sekundär	myelosuppressiv
Procarbazin (Natulan R)	wirkt oxydierend und alkylierend, Depolymerisation der DNS (4)	myelosuppressiv
Prednisolon (Decortin H R Hostacortin H R)	Hemmung der DNS- und RNS-Synthese in lymphatischen Zellen (70)	Cushing Ulcus Steroiddiabetes Osteoporose Psychose

Statt Cyclophosphamid wurde von Mitte 1968 bis Mitte 1970 das in Wirkung und Toxizität entsprechende Stickstofflost (Sinalost R) verwendet, das dann nicht mehr im Handel war.

Für die im Rahmen des Therapieschemas vorgesehene Dauertherapie wurde als eine der Möglichkeiten neben den schon erwähnten zytoziden Agenzien Procarbazin und Cyclophosphamid noch das Vinca-Alkaloid Vinblastin (Velbe R) benützt. Es besitzt abweichend von Vincristin auch noch einen nicht näher bekannten antimetabolischen Effekt (71). Seine dosislimitierende Toxizität liegt in der Myelosuppression.

Ausführung der Kombinationstherapie

Am 1., 8., 15. und 22.Tag werden 0,03 mg/kg Körpergewicht Vincristin und 15 mg/kg Cyclophosphamid (bzw. vor Mitte 1970 0,1 mg/kg N-Lost) intravenös verabreicht.
2,6 mg/kg Procarbazin und 1 mg/kg Prednisolon werden täglich peroral gegeben.
Die Prednisolondosis wird ab dem 17. Tag reduziert, und zwar
bis auf 50 mg jeden Tag um 10 mg,
bis auf 20 mg jeden Tag um 5 mg,
bis auf 0 mg 2 x wöchentlich um 2,5 mg.

1 Woche bis 10 Tage nach der letzten Injektion von Vincristin/Cyclophosphamid wird eine Dauertherapie mit nur einem zytoziden Agens begonnen, und zwar entweder mit
Procarbazin 2 - 3 mg/kg täglich peroral oder
Cyclophosphamid 1,5 - 3 mg/kg täglich peroral oder
Vinblastin 0,1 - 0,2 mg/kg wöchentlich intravenös.

Während dieser Therapiephase läuft die Prednisolonmedikation noch einige Tage mit.

Die Dauertherapie wird bei Eintritt einer Teilremission nach 6 - 8 Wochen, bei Vollremission nach 3 - 4 Monaten unterbrochen, um eine Wiederholung der kombinierten Behandlung durchzuführen. Dies ist 3 - 4 mal vorgesehen.
Zuletzt wird die Dauertherapie nach einem halben Jahr Symptomfreiheit abgesetzt.

Insgesamt zieht sich die Behandlung über 2 Jahre hin.

Schema der Kombinationstherapie

Tage	1	8	15 (17)	22	28
Medikament	Dosis (mg/kg Körpergewicht)				
Vincristin i. v.	0, 03	0, 03	0, 03	0, 03	
Cyclophosphamid i. v.	15	15	15	15	
Procarbazin p. o.	2, 6 ———				
Prednisolon p. o.	1, 0 ———		Reduktion ———		

weitere Dauertherapie mit nur einem zytoziden Agens:

Tage	29	36	43	etc.
Medikament	Dosis (mg/kg Körpergewicht)			
Procarbazin p. o.	2-3 ———			
oder				
Cyclophosphamid p. o.	1, 5-3 ———			
oder				
Vinblastin i. v.	0, 1-0, 2	0, 1-0, 2	0, 1-0, 2	———
Prednisolon p. o.	Reduktion bis 0 mg			

Dauertherapie bei partieller Remission 6 - 8 Wochen lang
bei kompletter Remission 3 - 4 Monate lang

dann 3 - 4malige Wiederholung der Kombinationsbehandlung und weiter Dauertherapie

zuletzt Absetzen der Dauertherapie nach einem halben Jahr Symptomfreiheit.

Zur Einleitung der Kombinationstherapie, der eine ausführliche Diagnostik vorausgeht, ist ein stationärer Aufenthalt von 4 - 6 Wochen notwendig; die Dauertherapie wird dann unter ambulanter Kontrolle durchgeführt.
Bei gutem Befinden des Patienten genügt jeweils zur Wiederholung der Kombinationsbehandlung ein zweiwöchiger stationärer Aufenthalt, während dem zwei Vincristin/Cyclophosphamid-Injektionen verabreicht werden. Die weitere Therapie kann ambulant erfolgen.

In Abhängigkeit von den Leukozyten- und Thrombozytenwerten sowie von der Ausprägung der Vincristin-Polyneuropathie muß eventuell die Therapie eingeschränkt werden.

Sinken die Leukozyten bei der Kombinationstherapie auf Werte unterhalb von $3000/mm^3$ ab, so werden die Injektionsabstände verlängert, bis sich wieder ein ansteigender Trend erkennen läßt. Die Behandlung mit Procarbazin wird unterbrochen. Notfalls wird auf eine oder zwei Injektionen von Cyclophosphamid verzichtet.

Entwickelt sich bei der Dauertherapie eine Leukozytopenie unter $3000/mm^3$, wird die Behandlung ausgesetzt, bis wieder ein Ansteigen zu beobachten ist, und dann mit nötigenfalls verminderter Dosis fortgeführt.

Thrombozytopenien treten in Begleitung von Leukozytopenien nur selten auf und bessern sich mit diesen.

Entwickelt sich eine Vincristin-Polyneuropathie über das Auftreten von Parästhesien an Fingern und Zehen sowie das Erlöschen der Eigenreflexe hinaus und bilden sich diese Störungen bis zum vorgesehenen Termin für die Wiederholung der Kombinationstherapie nicht zurück, so wird auf die Gabe von Vincristin bei der Wiederholung verzichtet.

Untersuchte Patienten

In der Studie werden die Krankheitsverläufe von 108 Patienten beurteilt, die in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen in der Zeit vom 1. 1. 1963 bis zum 31. 12. 1972 wegen histologisch gesichertem Morbus Hodgkin mit zytoziden Agenzien behandelt wurden. Patienten, bei denen die Behandlung schon vor 1963 begonnen wurde, wurden in die Studie nicht aufgenommen. Das gleiche gilt für Patienten, die nur wenige Wochen in Kontakt mit der Klinik standen, da bei ihnen der Therapieerfolg nicht beurteilt werden konnte.
Obwohl die Verlaufsbeobachtung bis Ende 1972 reicht, wurden Patienten, bei denen die Behandlung erst in diesem Jahr begonnen wurde, nicht in die Studie aufgenommen, weil bei diesen die Zeit für eine Beurteilung des Therapieerfolgs zu knapp bemessen wäre.

Einen Überblick über die 108 Patienten, von denen 65 mit einem Medikament allein behandelt und 43 einer Kombinationstherapie zugeführt wurden, gibt Tab. 1.
Alle Erkrankten befanden sich in den fortgeschrittenen Stadien III B bzw. IV A/B der oben wiedergegebenen Einteilung nach Kaplan.
Von den 65 Patienten, die eine Monotherapie erhielten, waren 54 (83%) vorher bestrahlt wirden.
34 (79%) der 43 Patienten, die einer Kombinationstherapie zugeführt wurden, waren vorbehandelt:

frühere Therapie	Fälle	mittlere Dauer von der Diagnose bis zum Beginn der Kombinationstherapie
nur mit einem zytoziden Agens	4	10 Monate
nur Strahlentherapie	11	33 Monate
beide Therapieformen	19	46 Monate
keine frühere Therapie	9	2 Monate

Histologische Klassifizierung bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten

Bei 17 der 43 Patienten, die einer Kombinationstherapie zugeführt wurden, waren die histologischen Befunde nach Lukes u. Butler klassifiziert. Ansonsten stammten die Diagnosen aus der Zeit vor der allgemeinen Durchsetzung dieser Klassifizierung.

Klassifizierung nach Lukes u. Butler	Zahl der Patienten im Stadium III B	Stadium IV A/B
Lymphozyten- und/oder histiozytenreiche Form a) diffus b) nodulär	2	1
Noduläre Sklerose	0	3
Mischform	0	2
Diffuse Fibrose	0	0
Retikuläre Form	1	8

Bei einem Patienten ergab eine Probeexzision zuerst eine Noduläre Sklerose; ein Jahr später fand sich bei einer zweiten Probeexzision an anderer Stelle eine Mischform.

Histologische Klassifizierung bei den Patienten, die eine Monotherapie erhielten

In der Ära der Monotherapie wurde histologisch nur die Diagnose "Morbus Hodgkin" gestellt.

Tab. 1 : Übersicht der einer Monotherapie bzw. Kombinationstherapie zugeführten Patienten

	Monotherapie	Kombinationstherapie
	(jeweils Zahl der Fälle angegeben)	
Zahl der Patienten		
insgesamt	65	43
männlich	34	27
weiblich	31	16
Alter bei Diagnose		
15-29 Jahre	25	17
30-49 "	30	18
50-69 "	9	7
über 69 "	1	1
Stadium III	14	8
(davon A)	0	0
Stadium IV	51	35
(davon A)	1	1
Organbefall		
solitär	37	27
multipel	28	16
im einzelnen:		
Leber	36	22
Lunge	27	22
Skelett	16	3
Knochenmark	2	2
Perikard	1	2
Haut	6	1
Muskulatur	0	1
Tonsillen	1	1
Coecum	0	1
Meningen	1	1

Zur Stadieneinteilung mit Sicherung des Organbefalls und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist eine ausführliche Diagnostik erforderlich. Der Untersuchungsplan vor Einleitung der Therapie umfaßte:

Lymphknotenstatus

Größe von Milz und Leber

evtl. Leberblindpunktion

Neurologischer Status
Röntgenuntersuchungen:
Thorax in zwei Ebenen, evtl. Schichtaufnahmen
Skelett je nach klinischem Bild
Lymphographie
Milz- und Leberszintigraphie
Volles Blutbild
Knochenmarkspunktat
BSG, Elektrophorese, Fibrinogen, Haptoglobin,
LDH, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin,
Serum-Fe, EBK, Retentionswerte, Elektrolyte,
Prothrombinzeit, Bromthaleintest.

Verlaufsbeurteilung

Diese Parameter wurden auch zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs, insbesondere zur Einschätzung der Remissionen, herangezogen. Darüber hinaus wurden noch die Symptome Fieber und Pruritus sowie das subjektive Allgemeinbefinden beachtet.

Definition der Remissionsarten

a) Eine komplette Remission war erreicht, wenn alle klinisch und radiologisch faßbaren Tumormanifestationen sich vollständig zurückgebildet hatten. Die Allgemeinsymptome Fieber und Pruritus durften nicht mehr auftreten. Die vorher pathologischen Laborwerte mußten sich normalisiert haben.

b) Als partielle Remission wurde ein Zustand bezeichnet, bei dem die Manifestationen klinisch und radiologisch nur teilweise zurückgegangen waren. Dabei hatten sich die vorher pathologischen Laborwerte entweder gebessert oder sogar normalisiert.

c) Kein Ansprechen auf die Therapie lag dann vor, wenn die Erkrankung fortschritt oder keine wesentliche Änderung der klinischen und radiolo-

gischen Befunde festzustellen war, auch wenn die laborchemischen Aktivitätszeichen für kurze Zeit etwas zurückgingen.

ERGEBNISSE

A) Behandlungserfolge bei Anwendung der Monotherapie

Von den 65 Patienten, die eine Monotherapie erhielten, wurde ein Teil mit mehreren zytoziden Agenzien sequentiell behandelt. Bei 36 Patienten wurde eine Therapie mit Vinblastin durchgeführt. 26 Patienten erhielten Procarbazin; bei 15 Patienten wurde Cyclophosphamid zur Therapie verwendet.
Etliche Patienten waren schon an auswärtigen Krankenhäusern mit zytoziden Substanzen behandelt worden.

Der Behandlungserfolg wurde nach den oben angegebenen Kriterien beurteilt. In Tab. 2 ist die Reaktion auf die Therapie sowie die mittlere Remissionsdauer angegeben, die mit den verschiedenen zytoziden Agenzien erzielt wurden.

Tab. 2 : Behandlungserfolge bei Anwendung der Monotherapie

mit Vinblastin

Reaktion auf Therapie	Zahl der Patienten	mittlere Remissionsdauer in Monaten
komplette Remission	5 (14%)	8, 5 (5 - 18)
partielle Remission	20 (56%)	3, 5 (1 - 15)
kein Ansprechen	11 (30%)	———

mit Procarbazin

Reaktion auf Therapie	Zahl der Patienten	mittlere Remissionsdauer in Monaten
komplette Remission	3 (12%)	9 (2 - 19)
partielle Remission	15 (58%)	2, 5 (1 - 5)
kein Ansprechen	8 (30%)	———

mit Cyclophosphamid

Reaktion auf Therapie	Zahl der Patienten	mittlere Remissionsdauer in Monaten
komplette Remission	0 (0 %)	———
partielle Remission	7 (47 %)	5 (1 - 15)
kein A Ansprechen	8 (53%)	———

Für die Monotherapie insgesamt ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 20 Monaten seit Therapiebeginn.

1. Reaktion auf Therapie

Vinblastin erzielte bei 14% der Patienten eine komplette Remission, bei 56% eine partielle Remission.
Die Remissionsrate insgesamt lag also bei 70%.
Kein Ansprechen auf die Therapie zeigte sich bei 30% der Patienten.

Procarbazin erbrachte annähernd gleiche Ergebnisse:
Bei 12% der Patienten wurde eine komplette Remission erreicht, bei 58% eine partielle Remission.
Die Remissionsrate insgesamt betrug also 70%.
Auf die Therapie sprachen 30% der Patienten nicht an.

Cyclophosphamid erzielte nur eine Remissionsrate von 47%; die Remissionen waren alle nur partieller Natur.
Bei 53% der Patienten zeigte sich kein Ansprechen.
In Anbetracht der geringen Zahl der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten läßt sich jedoch hieraus keine schlechtere Wirksamkeit dieses Medikaments ersehen.

2. Remissionsdauer

bei den kompletten Remissionen

Die mittlere Remissionsdauer der durch Vinblastin erzielten kompletten Remissionen betrug mehr als 8, 5 Monate.
Am Ende der Beobachtungszeit dauerten zwei komplette Remissionen seit 3 bzw. 18 Monaten noch an. Dabei handelte es sich um zwei Patienten, die seit 1970 bzw. 1971 wegen Diabetes mellitus bzw. Verweigerung der Kombinationstherapie nur mit Vinblastin behandelt wurden.

Die durch Procarbazin erzielten kompletten Remissionen dauerten im Mittel 9 Monate an.

bei den partiellen Remissionen

Bei den durch Vinblastin erzielten partiellen Remissionen betrug die mittlere Remissionsdauer 3, 5 Monate.
Am Ende der Beobachtungszeit dauerte eine partielle Remission seit 12 Monaten noch an. Dabei handelte es sich um einen Patienten, der 1971 die Kombinationstherapie ablehnte und nur mit Vinblastin behandelt wurde.

Procarbazin erbrachte partielle Remissionen mit einer mittleren Dauer von 2, 5 Monaten.

Die durch Cyclophosphamid erzielten partiellen Remissionen dauerten im Mittel 5 Monate an.

Insgesamt gesehen lag die mittlere Dauer der kompletten bzw. partiellen Remissionen bei Anwendung der verschiedenen zytoziden Agenzien in derselben Größenordnung.

3. Überlebenszeit seit Beginn der Monotherapie

Die Auswertung der Überlebenszeiten der Patienten, die eine Monotherapie erhielten, konnte nur summarisch erfolgen.
Da die Monotherapie meist mit mehreren zytoziden Substanzen sequentiell durchgeführt wurde, können die Überlebenszeiten keinen Aufschluß über die Wirkung der verschiedenen Medikamente geben, sondern nur über den Erfolg der Monotherapie allgemein.
Bei der sequentiellen Anwendung verschiedener zytozider Agenzien stellte sich oft jeweils eine andere Reaktion auf die Therapie ein. Eine Untergliederung der Überlebenszeit, je nachdem welche Reaktion auf die Therapie erfolgte, war deshalb nicht möglich.

Von den 65 Patienten, die einer Monotherapie zugeführt wurden, waren am Ende der Beobachtungszeit 62 verstorben nach einer mittleren Überlebenszeit von 20 Monaten seit Beginn der Monotherapie. Drei Patienten, die seit 1970 bzw. 1971 wegen Diabetes bzw. Verweigerung der Kombinationstherapie nur mit Vinblastin behandelt wurden, waren noch am Leben seit 29, 19 und 13 Monaten.

B) Behandlungserfolge bei Anwendung der Kombinationstherapie

Einen Überblick über die Behandlungserfolge bei den 43 Patienten, die einer Kombinationstherapie zugeführt wurden, gibt Tab. 3.

Tab. 3: Behandlungserfolge bei der Kombinationstherapie

Reaktion auf Therapie	Zahl der Patienten	mittlere Remissionsdauer in Monaten	mittlere Überlebenszeit seit Beginn der Kombinationstherapie in Monaten
komplette Remission	19 (44 %)	> 17 (> 4 - > 50)	> 20 (> 5 - > 52)
partielle Remission	18 (42 %)	> 4 (1 - > 21)	> 9 (3 - > 22)
kein Ansprechen	6 (14 %)	———	5, 5 (2 - 13)

Reaktion auf Therapie	Zahl der behandelt. Patienten	davon noch in Remission	davon noch lebende Patienten
komplette Remission	19	18	19
partielle Remission	18	5	9
kein Ansprechen	6	—	0

1. Reaktion auf Therapie

Bei 37 der 43 Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, wurde eine Remission erreicht, und zwar bei 19 eine komplette und bei 18 Patienten eine partielle Remission.
Kein Ansprechen auf die Therapie zeigte sich bei 6 Patienten. Die Remissionsrate insgesamt betrug also 86 %, zusammengesetzt aus 44 % kompletten Remissionen und 42 % partiellen Remissionen. Die Therapieversagerquote lag bei 14 %.

Die mittlere Zeitspanne vom Beginn der Kombinationstherapie bis zum Eintreten der Remission umfaßte im Falle der kompletten Remissionen meist 1 - 2 Monate; bei drei Patienten verstrichen 3 - 8 Monate, bis sich die Remission voll ausprägte.
Eine partielle Remission trat meist schon nach 1 Monat ein, bei zwei Patienten allerdings erst nach 5 bzw. 6 Monaten.

2. Remissionsdauer

bei den kompletten Remissionen

Am Ende der Beobachtungszeit im Dezember 1972 hatte nur einer der 19 Patienten, die in eine komplette Remission gekommen waren, ein Rezidiv erlitten, und zwar im Stadium IV B nach 10 Monaten. Ansonsten dauerten die kompletten Remissionen von 4 bis zu 50 Monaten noch an. Eine mittlere Remissionsdauer kann deshalb nur vorläufig berechnet werden; sie beträgt mehr als 17 Monate.
Über 5 Patienten, bei denen die komplette Remission nach Abschluß der Therapie noch andauerte, wird später im einzelnen berichtet werden.

bei den partiellen Remissionen

Von den 18 Patienten, bei denen die Remission nur partiellen Charak-

ter hatte, erlitten 13 ein Rezidiv nach durchschnittlich 2, 5 Monaten. Am Ende der Beobachtungszeit dauerten 4 Remissionen von 1 bis zu 8 Monaten noch an; eine Patientin im Stadium III B befand sich seit 21 Monaten in partieller Remission. Die vorläufige mittlere Remissionsdauer beträgt mehr als 4 Monate.

Die kompletten Remissionen weisen somit eine wesentlich längere Dauer auf als die partiellen.

3. Überlebenszeit seit Beginn der Kombinationstherapie

bei den kompletten Remissionen

Am Ende der Beobachtungszeit waren alle Patienten, die in eine komplette Remission gekommen waren, noch am Leben seit 5 bis zu 52 Monaten. Eine mittlere Überlebenszeit kann deswegen nur vorläufig berechnet werden; sie beträgt mehr als 20 Monate.

bei den partiellen Remissionen

Von 18 Patienten waren 9 im Stadium IV B bis zum Ende der Beobachtungszeit verstorben. 9 Patienten waren seit 2 bis zu 22 Monaten noch am Leben. Die vorläufige mittlere Überlebenszeit beträgt mehr als 9 Monate.

Es ist somit von wesentlicher Bedeutung für die Überlebenszeit, ob die Patienten in eine komplette oder partielle Remission kommen.

bei den Therapieversagern

Von den 6 Patienten, die auf die Therapie nicht ansprachen, war am Ende der Beobachtungszeit keiner mehr am Leben.

Die Überlebenszeiten betrugen zwischen 2 und 13 Monaten, im Mittel 5, 5 Monate.

4. Weitere Aspekte bei der Kombinationstherapie

Stadien III B und IV A/B

Bei nur 8 Patienten im Stadium III B gegenüber 35 im Stadium IV A/B ließen sich Unterschiede zwischen den beiden Stadien hinsichtlich der Reaktion auf die Therapie, der Remissionsdauer und der Überlebenszeit nicht herausarbeiten.

N-Lost und Cyclophosphamid

Das vor Mitte 1970 im Rahmen der Kombinationstherapie angewandte N-Lost erzielte keine besseren Ergebnisse als Cyclophosphamid.

Kombination mit	N-Lost	Cyclophosphamid
Zahl der Patienten	11	32
komplette Remission	3	16
partielle Remission	6	12
kein Ansprechen	2	4

Verschiedene Möglichkeiten der Dauertherapie

Die Therapie zur Erhaltung der Remission wurde bei 23 Patienten mit Procarbazin, bei 12 Patienten mit Vinblastin und bei 2 Patienten mit Cyclophosphamid durchgeführt.

Zwischen diesen Möglichkeiten der Dauertherapie konnten innerhalb des beobachteten Zeitraumes keine Unterschiede in Hinsicht auf Remissionsdauer und Überlebenszeit festgestellt werden.

Abhängigkeit des Erfolges der Kombinationstherapie vom histologischen Typ

In Tab. 4 ist der Therapieerfolg in Beziehung zum histologischen Typ gesetzt, der bei 17 Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, bekannt ist.

Tab. 4: Erfolg der Kombinationstherapie und histologischer Typ

Histolog. Typ	Stadium	Reaktion auf Therapie	Remissionsdauer	Überlebenszeit
Lymphozytenreiche Form	III B	kompl. Rem.	4 +	5 +
	IV B	kompl. Rem.	15 +	16 +
	III B	part. Rem.	21 +	22 +
Noduläre Sklerose	IV B	kompl. Rem.	25 +	27 +
	IV B	part. Rem.	6 +	12 +
	IV B	kein Anspr.	——	4
Mischform	IV B	kompl. Rem.	19 +	20 +
	IV B	part. Rem.	7	12 +
Retikuläre Form	III B	kompl. Rem.	19 +	20 +
	IV B	kompl. Rem.	50 +	52 +
	IV B	kompl. Rem.	29 +	30 +
	IV B	kompl. Rem.	17 +	18 +
	IV B	kompl. Rem.	12 +	17 +
	IV B	part. Rem.	1	8 +
	IV B	part. Rem.	1	8
	IV B	part. Rem.	1	3
	IV B	part. Rem.	1	3

(Eine Diffuse Fibrose fand sich nicht im vorliegenden Untersuchungsmaterial. Das Zeichen + bedeutet, daß sich die Patienten am Ende der Beobachtungszeit noch in Remission befanden bzw. noch am Leben waren.

Aus Tab. 4 geht hervor, daß bei der Retikulären Form die partiellen Remissionen von sehr kurzer Dauer sind, daß andererseits aber die kompletten Remissionen schon seit relativ langer Zeit andauern.

Abhängigkeit des Erfolges der Kombinationstherapie von der früheren Behandlung

Die Beziehung zwischen früherer Behandlung und Reaktion auf die Kombinationstherapie ist in Tab. 5 dargestellt.

Tab. 5 : Frühere Behandlung und Erfolg der Kombinationstherapie

frühere Behandlung	keine	nur Strahlen-therapie	nur Mono-therapie	beide Therapie-formen
Zahl der Patienten	9	11	4	19
komplette Remission	5 (56%)	7 (64%)	1 (25%)	6 (31%)
partielle Remission	4 (44%)	3 (27%)	1 (25%)	10 (53%)
kein Ansprechen	0 (0 %)	1 (9%)	2 (50%)	3 (16%)

Bei allen Patienten ohne frühere Behandlung wurde durch die Kombinationstherapie eine Remission erreicht. Frühere Therapie mit einem zytoziden Agens allein oder zusätzlich mit Bestrahlung wirkte sich auf die Rate der kompletten Remissionen bei der Kombinationstherapie ungünstig aus. Ein negativer Einfluß einen früheren Strahlenbehandlung in dieser Hinsicht ließ sich nicht erkennen.

Eine Auswirkung der früheren Behandlung auf die Remissionsdauer und Überlebenszeit bei der Kombinationstherapie war nicht nachweisbar. Zum einen war die Zahl der Patienten in jeder Gruppe der früheren Behandlung zu gering, zum anderen befanden sich die meisten

Patienten am Ende der Beobachtungszeit noch in andauernder Remission bzw. waren noch am Leben.

5. Beschreibung der Krankheitsverläufe von 5 Patienten, bei denen am Ende der Beobachtungszeit die komplette Remission nach Abschluß der Kombinationstherapie noch andauerte

Bei dem 1. Patienten M. F., geb. am 2. 2. 49, wurde im Alter von 18 Jahren ein Morbus Hodgkin im Stadium IV B diagnostiziert. Es bestanden supraclaviculäre, axilläre und Hilus-Lymphome; die Milz stieß bei Inspiration an; eine Lymphographie wurde nicht durchgeführt. Hinweise für einen Leberbefall ergaben sich nicht. Es fand sich eine Infiltration der Pleura links mit Ergußbildung. Aus dem linken M. pectoralis maior wurde ein faustgroßer Tumor exzidiert; die histologische Diagnose lautete: Hodgkin-Sarkom.

Unter Strahlenbehandlung der Lymphome, intrapleuraler Gabe von Trenimon ^{R} und weiter unter einer Monotherapie mit Vinblastin wurde für 1 Jahr eine partielle Remission erreicht. Dann trat ein Rezidiv im Bereich aller vorigen Manifestationen auf.

Die Kombinationstherapie mit einmaliger Wiederholung nach 8 Wochen erzielte nun innerhalb von 2 Monaten eine komplette Remission. Die Dauertherapie mit Procarbazin konnte 25 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie bei Fehlen jeglicher Aktivitätszeichen der Erkrankung abgesetzt werden. Die komplette Remission dauerte am Ende der Beobachtungszeit insgesamt seit 50 Monaten an, davon 27 Monate nach Abschluß der Therapie.

Die 2. Patientin I. W., geb. 5. 1. 47, erkrankte im Alter von 15 Jahren. Sie erhielt zunächst eine Strahlenbehandlung cervicaler, supraclaviculärer, axillärer, mediastinaler und abdomineller Lymhome. Später wurde die Patientin einer Monotherapie mit Vinblastin zugeführt,

auf die sich jedoch kein Ansprechen zeigte.

In diesem Stadium III B wurde eine Kombinationstherapie eingeleitet. Die Dauertherapie mit Procarbazin lief nur über einen Monat; innerhalb eines Jahres kam die Patientin allmählich in eine komplette Remission. Am Ende der Beobachtungszeit dauerte diese Remission seit 35 Monaten ohne Therapie an.

Bei dem 3. Patienten U. Z., geb. am 1. 3. 42, begann die Erkrankung im Alter von 27 Jahren. Histologisch ergab sich ein Hodgkin-Sarkom. Im Stadium II B wurde eine 5-Felder-Bestrahlung vorgenommen. 4 Monate später trat eine Generalisation der Erkrankung ein. Die Lymphographie zeigte destruierte paraaortale Lymphknoten; es fand sich eine Hepatosplenomegalie. Das Leber-Milz-Szintigramm ließ in beiden Organen Infiltrate erkennen. In beiden Lungenunterfeldern waren mehrere Rundschatten sichtbar.

In diesem Stadium IV B erzielte innerhalb eines Monats die Kombinationstherapie ohne Wiederholung eine komplette Remission. Beim Fehlen jeglicher Aktivitätszeichen der Erkrankung wurde die Dauertherapie mit Procarbazin 19 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie abgesetzt. Insgesamt dauerte die komplette Remission am Ende der Beobachtungszeit seit 29 Monaten an, davon 11 nach Abschluß der Therapie.

Der 4. Patient P. F., geb. am 6. 2. 32, erkrankte im Alter von 38 Jahren im Stadium IV B mit Befall der Leber und der Lungen.

Die Kombinationstherapie erzielte innerhalb von 2 Monaten eine komplette Remission. Nach 23 Monaten konnte bei fehlenden Aktivitätszeichen das Therapieprogramm nach viermaliger Wiederholung der Kombinationsbehandlung abgeschlossen werden.

Die komplette Remission dauerte seit 26 Monaten an, davon 5 nach Abschluß der Therapie.

Bei dem 5. Patienten H. K., geb. am 1. 8. 26, wurde im Alter von 44 Jahren ein Morbus Hodgkin im Stadium IV B mit Befall der Leber diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt ergab eine Probeexzision eine Noduläre Sklerose; bei einer zweiten Probeexzision ein Jahr später an einer anderen Stelle fand sich eine Mischform. Zunächst erzielte eine Monotherapie mit Vinblastin eine partielle Remission. Nach 3 Monaten entwickelte sich ein Rezidiv im Bereich aller vorigen Manifestationen. Durch die Kombinationstherapie wurde nun nach Ablauf von 2 Monaten eine komplette Remission erreicht. Nach zweimaliger Wiederholung der Kombinationsbehandlung konnte die Dauertherapie mit Vinblastin bei Fehlen jeglicher Aktivitätszeichen der Erkrankung 19 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie abgesetzt werden. Am Ende der Beobachtungszeit dauerte die komplette Remission insgesamt seit 25 Monaten an, davon 8 nach Abschluß der Therapie.

C) Nebenwirkungen der Monotherapie

Bei der Monotherapie mit Vinblastin, Procarbazin oder Cyclophosphamid stellte die Myelosuppression den dosislimitierenden Faktor dar.

In Tab. 6 ist jeweils angegeben, bei wieviel der mit den verschiedenen zytoziden Substanzen behandelten Patienten eine Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Anämie verschiedenen Grades auftrat. Wurde ein Patient mit mehreren zytoziden Agenzien sequentiell behandelt, so ist er entsprechend mehrfach aufgeführt. Die Prozentangaben sind auf 77 Behandlungen = 100 % bezogen.

Tab. 6 : Myelosuppression als Nebenwirkung der Monotherapie

	Anzahl der Patienten mit Leukozytenzahlen (pro mm^3)			
	<1000	<2000	<3000	<4000
Monotherapie insgesamt	6 (8%)	16 (21%)	19 (25%)	16 (21%)
im einzelnen:				
mit Vinblastin	0	6	11	10
mit Procarbazin	4	3	6	4
mit Cyclophosphamid	2	7	2	2

	Anzahl der Patienten mit Thrombozytenzahlen (pro mm^3)			
	<30000	<50000	<100000	<150000
Monotherapie insgesamt	1 (1%)	6 (8%)	13 (17%)	12 (16%)
im einzelnen:				
mit Vinblastin	0	4	2	5
mit Procarbazin	1	2	7	5
mit Cyclophosphamid	0	0	4	2

	Anzahl der Patienten mit einem Hämoglobinwert (g/100 ml)			
	<7	<8	<9	<10
Monotherapie insgesamt	2 (3%)	4 (5%)	2 (3%)	6 (8%)
im einzelnen:				
mit Vinblastin	1	1	0	2
mit Procarbazin	1	1	1	3
mit Cyclophosphamid	0	2	1	1

Insgesamt fielen bei 75 % der behandelten Patienten die Leukozyten auf Werte unterhalb von 4000/mm^3 ab; bei 42 % betrugen die Throm-

bozytenwerte weniger als 150000/mm^3. Ein Absinken des Hämoglobins unter 10 g/100 ml war bei 19 % der Patienten festzustellen.

Zwischen den verschiedenen zytoziden Substanzen fielen keine erheblichen Unterschiede in der Ausprägung der Myelosuppression auf.

Eine irreversible Panzytopenie, die keine weitere Therapie mit zytoziden Agenzien mehr zuließ, entwickelte sich bei 9 (14%) der 65 Patienten, die eine Monotherapie erhielten.

Ein Patient verstarb an Darmblutungen bei einer Thrombozytopenie von 16000/mm^3.

Wegen hämorrhagischer Zystitis mußte bei 3 Patienten Cyclophosphamid abgesetzt werden.

Übelkeit, Erbrechen sowie Haarausfall wirkten sich nicht gravierend aus.

An den Nebenwirkungen einer zusätzlichen oder intermittierenden Prednisolontherapie starben 2 Patienten, und zwar an der Blutung bzw. Perforation eines Ulcus ventriculi.

D) Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

Bei der Kombinationstherapie stellte einerseits die durch Cyclophosphamid und Procarbazin hervorgerufene Myelosuppression, andererseits die Neurotoxizität von Vincristin den dosislimitierenden Faktor dar.

Aus Tab. 7 geht hervor, bei wieviel Patienten eine Myelosuppression verschiedenen Grades auftrat. Ferner sind die Nebenwirkungen bei den Patienten ohne bzw. mit Vorbehandlung durch Monotherapie oder Bestrahlung einander gegenübergestellt.

Dieser Vergleich wurde auch durchgeführt bei den Patienten ohne bzw. mit Milzbefall, der bei Splenomegalie angenommen wurde.

Tab. 7 : Myelosuppression als Nebenwirkung der Kombinationstherapie. Auswirkung von früherer Therapie und Milzbefall

	Anzahl der Patienten mit Leukozytenzahlen (pro mm^3)			
	<1000	<2000	<3000	<4000
Kombinationstherapie insgesamt	9 (21%)	12 (28%)	10 (23%)	6 (14%)
Patienten				
nicht vorbehandelt	2	2	5	0
vorbehandelt	7	10	5	6
ohne Milzbefall	3	7	4	2
mit Milzbefall	6	5	6	4

	Anzahl der Patienten mit Thrombozytenzahlen (pro mm^3)			
	<30000	<50000	<100000	<150000
Kombinationstherapie insgesamt	2 (5%)	3 (7%)	6 (14%)	11 (26%)
Patienten				
nicht vorbehandelt	0	0	0	2
vorbehandelt	2	3	6	9
ohne Milzbefall	1	0	5	3
mit Milzbefall	1	3	1	8

	Anzahl der Patienten mit einem Hämoglobinwert (g/100 ml)			
	< 7	< 8	< 9	<10
Kombinationstherapie insgesamt	1 (2, 5%)	1 (2, 5%)	2 (5%)	7 (16%)
Patienten				
nicht vorbehandelt	0	0	1	1
vorbehandelt	1	1	1	6
ohne Milzbefall	1	0	2	4
mit Milzbefall	0	1	0	3

Insgesamt trat bei 86 % der Patienten während der Kombinationstherapie eine Leukozytopenie mit Werten unterhalb von 4000/mm^3 auf; bei 52 % betrugen die Thrombozytenwerte weniger als 150000/mm^3.

Der Hämoglobinwert sank bei 26 % der Patienten unter 10g/100 ml ab.

Bei einer Leukozytopenie mit Werten unterhalb von 3000/mm^3 mußte die Therapie eingeschränkt werden. Dies war bei 72 % der Patienten im Laufe der Kombinationstherapie der Fall. Entweder wurden die zeitlichen Abstände der Vincristin/Cyclophosphamid-Injektionen verlängert, bis sich wieder ein ansteigender Trend der Leukozytenwerte erkennen ließ, oder es wurde notfalls auf eine oder zwei Injektionen verzichtet. Die Dauertherapie wurde bei einer Leukozytopenie unterhalb von 3000/mm^3 ausgesetzt, bis wieder ein Ansteigen der Leukozyten zu beobachten war, und wurde dann mit nötigenfalls verminderter Dosis fortgeführt.

Thrombozytopenien traten nur in Begleitung von Leukozytopenien auf und besserten sich mit diesen.

Infolge einer irreversiblen Panzytopenie mußte die Therapie bei 5 (12%) der Patienten abgebrochen werden. Einer dieser 5 Patienten starb an einer Proteussepsis bei chronischer Pyelonephritis.

Die ungünstige Auswirkung der Vorbehandlung auf die Knochenmarksreserve ist aus Tab. 7 zu ersehen.

Ein Einfluß des Milzbefalls auf die Ausprägung der Myelosuppression ließ sich nicht eindeutig feststellen. Allerdings besteht auch keine strenge Korrelation zwischen Milzbefall und dem verwendeten Kriterium Splenomegalie (25).

Die Neurotoxizität von Vincristin äußerte sich in Parästhesien an Fingern und Zehen bei 22 Patienten und im Erlöschen der Eigenreflexe bei 15 Patienten.

Bei 4 Patienten (9%) zwang die neurotoxische Wirkung von Vincristin zum Absetzen des Medikaments. Es handelte sich dabei um folgende neurologische Störungen:

1. Patient : Parästhesien an Händen und Füßen.
2. Patient : Parästhesien an einem Arm mit Verminderung der groben Kraft.
3. Patient : Parästhesien an den Beinen mit Erlöschen der Eigenreflexe.
4. Patient : Parästhesien an den Beinen mit Erlöschen der Eigenreflexe sowie Hypästhesie an den Füßen.

Frei von neurologischen Störungen waren 17 (40%) der 43 Patienten, die einer Kombinationstherapie zugeführt wurden.

Schwere Alopezie trat bei 10 Patienten (23%) auf.
Übelkeit und Erbrechen zwangen bei 3 Patienten zur vorübergehenden Aussetzung der Therapie.
Eine hämorrhagische Zystitis wurde bei einem Patienten beobachtet.
Eine Leberzellschädigung mit passagerem Transaminasenanstieg trat bei 3 Patienten auf.
Als Folge der durch die Therapie bewirkten Immunsuppression oder auch als Komplikation der Grundkrankheit entwickelte sich bei 6 Patienten ein Herpes zoster, der in allen Fällen ohne Generalisation wieder abheilte.
Eine Patientin steckte sich an Kindern mit Varizellen an; infolge der durch die Therapie bewirkten Immunsuppression kam es zu einer Varizellenpneumonie, an der die 30 Jahre alte Patientin starb. Bei der Sektion fand sich eine hochgradige Atrophie des lymphatischen Apparats; Manifestationen des Morbus Hodgkin waren nicht mehr vorhanden.

Als ernste Nebenwirkung von Prednisolon entwickelte sich bei einem Patienten ein Steroiddiabetes, bei einem anderen trat eine schwere Osteoporose auf.

Ansonsten wurde die Steroid medikation gut vertragen.

DISKUSSION

A) Monotherapie: Literatur und eigene Ergebnisse

Bis vor einigen Jahren erhielten Patienten mit einem Morbus Hodgkin der fortgeschrittenen Stadien eine Therapie mit nur einem zytoziden Agens.

Die in der Literatur angegebenen Behandlungserfolge bei dieser früher angewandten Monotherapie gibt Tab. 8 wieder.

Tab. 8: Übersicht über Studien zur Monotherapie

Autor: zytozides Agens	Remissionsrate insgesamt %	Rate der kompletten Remissionen %	mittlere Dauer der kompletten (bzw. aller) Remissionen in Monaten
Carbone (8) :			
Cyclophosphamid -	54	19	8
Cyclophosphamid +	53	6	
Vinblastin -	75	27	8, 5
Vinblastin +	47	9	
Sohier (62) :			
Vinblastin +	64	0	7
Schulz (60) :			
Vinblastin +	70	32	8-11
Mathé (43) :			
Vinblastin	68	32	6
Schubert (59) :			
Vinblastin	46		6
Cyclophosphamid	51		6
Procarbazin	66		6
Begemann (4) :			
Procarbazin +	77	18	
diese Studie:			
Vinblastin +	70	14	8, 5
Procarbazin +	70	12	9
Cyclophosphamid +	47	0	5

(Das Zeichen - bzw. + bedeutet, daß die Patienten nicht vorbehandelt bzw. vorbehandelt waren.)

Aus Tab. 8 ergibt sich, daß bei der Monotherapie die Remissionsrate insgesamt 46 - 77 % erreichte. Die Rate der kompletten Remissionen lag zwischen 0 % und 32 %. Im Mittel dauerten die kompletten Remissionen 6 - 11 Monate an.

Eigene Ergebnisse

Die in dieser Studie berichteten Ergebnisse der Monotherapie mit Vinblastin liegen über den von Carbone u. Ma. (8) angegebenen Therapieerfolgen bei vorbehandelten Patienten.
Mit Procarbazin wurden etwas schlechtere Ergebnisse erzielt als von Begemann (4) mitgeteilt.
Die mit Cyclophosphamid erreichten Therapieerfolge sind den von Carbone u. Ma. (8) berichteten vergleichbar.
Wie auch von anderen Autoren (8) mitgeteilt, wiesen die partiellen Remissionen eine wesentlich kürzere Dauer auf als die kompletten.
Die in der vorliegenden Studie berichtete mittlere Überlebenszeit von 20 Monaten entspricht der von Carbone u. Ma (8) angegebenen von etwa 2 Jahren.

B) Kombinationstherapie: Literatur und eigene Ergebnisse

In den letzten Jahren wurden für die fortgeschrittenen Stadien des Morbus Hodgkin neue Formen der Therapie mit zytoziden Substanzen entwickelt und erprobt.
Um ein Maximum der Tumorzelltötung zu erreichen, wurden mehrere zytozide Agenzien mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus kombiniert. Um eine Summierung der Nebenwirkungen zu vermeiden, wurden dazu Medikamente mit unterschiedlicher dosislimitierender Toxizität verwendet.
Einen Überblick über die in der Literatur angegebenen Behandlungserfolge bei verschiedenen Kombinationstherapieschemata gibt Tab. 9.

Tab. 9: Übersicht über Studien zur Kombinationstherapie

Autor: kombinierte zytozide Agenzien	Remissionsrate insgesamt %	Rate der kompletten Remissionen %	mittlere Dauer der kompletten Remissionen in Monaten
De Vita (67, 68): Vincristin N-Lost Procarbazin Prednison -	95	81	> 29 < 42
Lowenbraun, De Vita (36): Vincristin N-Lost Procarbazin Prednison +	89	70	> 7
Fülle (21): Therapie nach De Vita-Schema	80	30	
Fischer (18): Therapie nach De Vita-Schema	55	43	
Luce (39): Vincristin Cyclophosphamid Prednison	77	36	10
Brunner (6): BCNU Vincristin Procarbazin Prednison	94	71	>12
De Lena (35): Vincristin N-Lost Adriamycin Bleomycin Prednison	85	65	> 6
Fischer (18): Vinblastin mit Procarbazin oder Cyclophosphamid	76	57	
diese Studie: Vincristin Cyclophosphamid Procarbazin Prednison	86	44	> 17

De Vita u. Ma. (67, 68, 36) zeigten als erste, daß es möglich ist, durch eine Kombinationstherapie die Remissionsrate insgesamt sowie insbesondere die Rate und Dauer der kompletten Remissionen zu erhöhen.
Es wurde eine Kombinationstherapie nach folgendem Schema angewandt.

Schema der Kombinationstherapie nach De Vita

Tage	1	8	14	28
Medikament	Dosis (mg/m^2 Körperoberfläche)			
Vincristin i. v.	1, 4	1, 4	keine	
N-Lost i. v.	6	6	Therapie	
Procarbazin p. o.	100	———		
Prednison p. o.	40	———		

Prednison wird nur während des ersten und vierten Zyklus gegeben.

Der im Schema wiedergegebene Therapiezyklus mit 14-tägiger Behandlungspause wird sechsmal durchgeführt, so daß sich die Kombinationstherapie nach De Vita insgesamt über 6 Monate hinzieht. Eine anschliessende Dauertherapie ist nicht vorgesehen.

Mit diesem Programm betrug die Remissionsrate insgesamt 95 %, die Rate der kompletten Remissionen erreichte 81 % bei nicht vorbehandelten Patienten (67, 68). Innerhalb der Beobachtungszeit trat bei 51 % der Patienten, die in eine komplette Remission gekommen waren, ein Rezidiv auf nach durchschnittlich 11 Monaten. Die mittlere Dauer der kompletten Remissionen lag zwischen 29 und 42 Monaten. Seit 52 Monaten dauerte die längste beobachtete Remission an. Die mittlere Überlebenszeit konnte nicht endgültig berechnet werden; sie betrug mehr als 42 Monate.

Waren die Patienten früher bestrahlt worden oder hatten sie schon eine Monotherapie erhalten, wurde mit dem De Vita-Programm eine Remissionsrate insgesamt von 89 % erzielt, die Rate der kompletten Remissionen erreichte 70 % (36). Die mittlere Dauer der kompletten Remissionen und die mittlere Überlebenszeit konnten nicht endgültig berechnet werden; sie beliefen sich auf mehr als 7 bzw. mehr als 18 Monate.

Andere Autoren (18, 21) konnten nicht über so günstige Resultate mit dem De Vita-Programm berichten.

Die Therapieerfolge einer Dreifach-Kombination (39) waren ebenfalls weniger günstig in Bezug auf Remissionsraten und Remissionsdauer. Bei vorbehandelten Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit 25 Monate, bei nicht vorbehandelten 35 Monate.

Durch Aufnahme von Adriamycin (3), Bleomycin (24) oder BCNU (1, 3, - bis (2-Chloroethyl) 1-Nitrosourea) (6) in eine Vierfach- bzw. Fünffach-Kombination (6, 35) konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden wie von De Vita u. Ma. mitgeteilt.

Zur Diskussion stehen ferner mit einer Zweifach-Kombination (18) erzielte Therapieerfolge. Es wurde eine Remissionsrate insgesamt von 76 % erreicht, die Rate der kompletten Remissionen belief sich auf 57 %.

Eigene Ergebnisse

Die in dieser Studie berichteten Therapieerfolge einer Kombination von Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin und Prednisolon in Abwandlung des De Vita-Schemas mit anschließender Dauertherapie erreichten in Bezug auf die Remissionsrate insgesamt von 86 % fast die Ergebnisse des De Vita-Programms, bei dem diese Rate 89 % bei vergleichbaren vorbehandelten Patienten betrug (36).
Die Rate der kompletten Remissionen lag mit 44 % unter der von 70 % beim vergleichbaren De Vita-Programm (36).

Am Ende der Beobachtungszeit dauerten die kompletten Remissionen mit einer Ausnahme noch an, und alle Patienten waren noch am Leben. Die deswegen nur vorläufig berechnete mittlere Dauer der kompletten Remissionen von mehr als 17 Monaten und mittlere Überlebenszeit von mehr als 20 Monaten können nicht zu Vergleichen mit dem De Vita-Programm herangezogen werden, bei dem die kompletten Remissionen im Mittel zwischen 29 und 42 Monaten andauerten und bei dem die mittlere Überlebenszeit mehr als 42 Monate betrug (67, 68). Insbesondere läßt sich der Effekt der Dauertherapie noch nicht beurteilen. Bemerkenswert erscheint eine seit 50 Monaten andauernde komplette Remission bei einem Patienten mit retikulärer Form des Morbus Hodgkin.

Die partiellen Remissionen waren am Ende der Beobachtungszeit zumeist schon beendet und wiesen eine wesentlich kürzere Dauer auf als die kompletten. Entsprechendes gilt für die Überlebenszeit der Patienten, die in eine partielle Remission kamen.

C) Vergleich der Ergebnisse der Monotherapie mit denen der Kombinationstherapie

In Bezug auf die Remissionsrate insgesamt sowie auf die Rate und Dauer der kompletten Remissionen hat sich eine deutliche Überlegenheit der Therapie mit einer Kombination zytozider Substanzen gegenüber der Monotherapie gezeigt. Eine abschließende Beurteilung des Therapieerfolges in Hinsicht auf die Überlebenszeit steht noch aus.

Die Nebenwirkungen der intensiven Kombinationstherapie waren nicht gravierender als die der Monotherapie. Die durch Vincristin hervorgerufenen neurologischen Störungen zwangen nur bei 9 % der Patienten zum Absetzen des Medikaments; danach bildeten sie sich wieder voll zurück.

D) Weitere Aspekte

Laparotomie und Splenektomie

Zur besseren Beurteilung des Befalls abdomineller Lymphknoten, der Milz und der Leber wurde 1969 von Glatstein u. Ma (25) die explorative Laparotomie mit Splenektomie und Biopsie der Leber sowie abdomineller Lymphknoten in die Diagnostik des Morbus Hodgkin eingeführt.
Wie Prosnitz (52) und Fischer (17) berichten, mußten etwa 25 % der Patienten, bei denen klinisch und röntgenologisch einschließlich Lymphographie das Stadium I oder II vorlag, nach den Ergebnissen dieses Eingriffs den Stadien III oder IV (Stadieneinteilung nach Kaplan) mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen zugeordnet werden.

Die Verbindung von Splenomegalie und Milzbefall fanden Glatstein u. Ma. (25) bei 40 - 50 % der Patienten falsch positiv, bei 33 % falsch negativ.

In therapeutischer Hinsicht mindert die Splenektomie die hämatologischen Komplikationen der Strahlenbehandlung und der Therapie mit zytoziden Agenzien (37, 50, 56).

Problematik der Stadieneinteilung

Die in der Einleitung wiedergegebene und in dieser Studie verwendete Stadieneinteilung nach Kaplan 1965 (30) wurde auf der Rye - Konferenz in New York im selben Jahr hinsichtlich der Stadien I und II modifiziert (51). Da bei Befall einer Lymphknotenregion und bei Befall zweier zusammenhängender Regionen die Prognose ähnlich ist, wurden diese beiden Lokalisationen als Stadium I definiert.

Stadieneinteilung nach Kaplan (30)

Stadium I	Lokalisation in einem Lymphknoten und der direkten Umgebung

Stadium II	Befall von mehr als einer Region, entweder oberhalb oder unterhalb des Zwerchfells
Stadium III	Ausbreitung der Erkrankung auf lymphatische Organe einschließlich der Milz sowohl oberhalb als auch unterhalb des Zwerchfells
Stadium IV	Krankheit generalisiert durch Manifestation in nicht-lymphatischen Organen

Stadieneinteilung nach der Rye - Konferenz (53)

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder zweier zusammenhängender Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium II	Befall von mehr als zwei Lymphknotenregionen oder von zwei nicht zusammenhängenden Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells

Stadien III und IV wie bei Kaplan. Als Allgemeinsymptome, die eine Zuordnung zur Subklassifikation B rechtfertigen, gelten Fieber, Nachtschweiß und Pruritus.

Organbefall per disseminationem oder per continuitatem

1968 wandten sich Musshoff u. Ma (46) gegen die Auffassung, daß der Organbefall beim Morbus Hodgkin ein einheitliches Krankheitsgeschehen darstelle, das durch lymphogene oder hämatogene Aussaat im Sinne der Dissemination oder Generalisation entstehe. Sie unterschieden zwischen einem lokal begrenzten durch direkte Invasion von befallenen Lymphknoten per continuitatem entstandenen Organbefall und einem per disseminationem entstandenen generalisierten Befall von Organen mit multiplen Herden.
Den beiden Formen des Organbefalls kommt eine unterschiedliche Prognose zu. Der lokal begrenzte Befall kann mit Herdvernichtungsdosen kurativ bestrahlt werden; der generalisierte Organbefall muß mit zytoziden Agenzien behandelt werden.

Musshoff u. Ma. (46) fanden den per continuitatem entstandenen Befall von Organen bei etwa einem Drittel der Patienten im Stadium IV.

Modifizierte Stadieneinteilung (72)

In Anlehnung an diese Unterscheidung zweier Formen des Organbefalls wurde 1971 vom Committee on Hodgkin' s Disease Staging Classifikation (72) eine modifizierte Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin aufgestellt.
Dabei werden Erkrankungen mit per continuitatem entstandenem lokalisiertem Organbefall je nach der Ausdehnung des assoziierten lymphatischen Befalls den Stadien I bis III zugeordnet. Das Stadium IV bleibt für die Erkrankungen mit disseminiertem extralymphatischen Befall vorbehalten.
Als Allgemeinsymptome, die eine Zuordnung zur Subklassifikation B rechtfertigen, gelten Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme um mehr als 10 Prozent innerhalb von 6 Monaten.

ZUSAMMENFASSUNG

43 Patienten mit einem Morbus Hodgkin der Stadien III B und IV A/B wurden in den Jahren 1968 - 72 in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen einer Kombinationstherapie zugeführt. In Abwandlung des De Vita - Schemas wurde am 1., 8., 15. und 22. Tag Vincristin und Cyclophosphamid intravenös verabreicht. Procarbazin und Prednisolon wurden täglich peroral gegeben. Ab dem 17. Tag erfolgte die Reduktion der Prednisolondosis auf Null. Nach dem 28. Tag wurde eine Dauertherapie mit nur einem zytoziden Agens angeschlossen, und zwar mit Procarbazin, Cyclophosphamid oder Vinblastin. Die Dauertherapie wurde bei Eintritt einer partiellen Remission nach 6 - 8 Wochen, bei kompletter Remission nach 3 - 4 Monaten unterbrochen, um eine Wiederholung der kombinierten Behandlung durchzuführen. Dies war 3 - 4mal vorgesehen. Zuletzt wurde die Dauertherapie nach einem halben Jahr Symptomfreiheit abgesetzt. Insgesamt zog sich die Behandlung über 2 Jahre hin.

Der Erfolg der Kombinationstherapie wurde im Vergleich zu einer in den Jahren 1963 - 68 bei 65 Patienten angewandten Monotherapie mit Vinblastin, Procarbazin oder Cyclophosphamid beurteilt.

Die Monotherapie erzielte allenfalls eine Remissionsrate insgesamt von 70 %, die sich aus 14 % kompletten und 56 % partiellen Remissionen zusammensetzte. Die mittlere Dauer der kompletten Remissionen betrug nicht mehr als 9 Monate, die Überlebenszeit ergab sich im Mittel zu nicht mehr als 20 Monaten.

Durch die Kombinationstherapie wurde bei den zumeist vorbehandelten Patienten eine Remissionsrate insgesamt von 86 % erreicht, die sich aus 44 % kompletten Remissionen und 42 % partiellen Remissionen zusammensetzte. Eine mittlere Dauer der kompletten Remissionen konnte nur vorläufig berechnet werden, da diese am Ende der Beobachtungszeit mit nur einer Ausnahme von 4 bis zu 50 Monaten noch andauerten. Im Mittel ergaben sich mehr als 17 Monate. Entsprechen-

des gilt für die mittlere Überlebenszeit, die vorläufig mehr als 20 Monate betrug.

Die Nebenwirkungen der intensiven Kombinationstherapie waren nicht gravierender als die der Monotherapie.

Es hat sich damit eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie gezeigt. Eine abschließende Beurteilung des Therapieerfolgs in Hinsicht auf die Überlebenszeit steht noch aus.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aisenberg, A. C.: Immunologic Status of Hodgkin' s Disease. Cancer 19, 385-394 (1966).

2. Aisenberg, A. C.: Manifestations of Immunologic Unresponsiveness in Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1152-1160 (1966).

3. Baumgartner, G., J. Kohout, A. Stacher: Adriamycintherapie bei malignen Lymphomen. In : Stacher, A.: Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

4. Begemann, H.: Ergebnisse der klinischen Prüfung einer neuen zytostatischen Substanz aus der Methylhydrazinreihe (Natulan). Med. Klin. 60, 960-964 (1965).

5. Berceanu, St., M. Gociu, E. Sighetea: Considerations on the Forms of Hodgkin' s Disease With Long Survival Time. In : Stacher, A.: Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

6. Brunner, K. W., P. Maurice, R. W. Sonntag: CCNU und BCNU sowie BCNU - Kombinationen beim Lymphogranuloma Hodgkin Stadium III und IV. In : Stacher, A. : Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

7. Burchenal, J. H.: Summary on Informal Discussion on: Immunology of Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1170-1175 (1966).

8. Carbone, P. P., C. Spurr, M. Schneiderman, J. Scotto : Management of Patients with malignant lymphoma: A comparative study with cyclophosphamide and vinca alkaloids. Cancer Res. 28, 811-822 (1968).

9. Carter, S. K., R. B. Livingstone : Single-Agent Therapy for Hodgkin' s Disease. Arch. Intern. Med. 131, 377-387 (1973).

10. Cooper, M. D., R. D. Peterson, A. E. Gabrielsen, R. A. Good : Lymphoid Malignancy and Development, Differentiation, and Function of the Lymphoreticular System. Cancer Res. 26, 1165-1169 (1966).

11. Curran, R. E., R. E. Johnson : Tolerance to Chemotherapy After Prior Irradiation for Hodgkin' s Disease. Ann. Int. Med. 72, 505-509 (1970).

12. Dmochowski, L. : Current Status of the Relationship of Viruses to Leukemia, Lymphoma, and Solid Tumors. In : Leukemia - Lymphoma. A Collection of Papers Presented at the 14th Annual Clinical Conference on Cancer, 1969 at The University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston, Texas. Year Book Med. Pub. 1970.

13. Duhamel, G., A. Najman, R. André : Les Localisations à la Moelle Osseuse de la Maladie de Hodgkin. Leur Place dans l' évolution de la maladie. Etude par biopsie médullaire de 100 observations. Presse Méd. 79, 2305-2308 (1971).

14. Easson, E. C. : Long-Term Results of Radical Radiotherapy in Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1244-1247 (1966).

15. Ezdinli, E. Z., L. Stutzman : Vinblastine vs Nitrogen Mustard Therapy of Hodgkin' s Disease. Cancer 22, 473-479 (1968).

16. Ferguson, D. J., L. W. Allen, M. L. Griem, J. E. Ultmann : Surgical Experience With Staging Laparotomy in 125 Patients With Lymphoma. Arch. Intern. Med. 131, 356-361 (1973).

17. Fischer, J.: Klinische Diagnostik und Stadieneinteilung maligner Lymphome als Grundlage der Therapie. In : Stacher, A. : Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

18. Fischer, M. P. S. Mitrou, J. C. F. Schubert, H. Martin, K. Hübner : Zur Therapie des Morbus Hodgkin. Gegenüberstellung der Ergebnisse mit dem De Vita-Programm und verschiedenen Zweifach-Kombinationen in Abhängigkeit vom histologischen Typ. In : Stacher, A. : Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

19. Frei, E. III: Status and Perspectives in Chemotherapy of Hodgkin' s Disease. Arch. Intern. Med. 131, 439-445 (1973).

20. Frei, E., III, J. F. Gamble : Progress in the Chemotherapy of Hodgkin' s Disease. Cancer 19, 378-384 (1966).

21. Fülle, H.H., W. Pribilla : Unsere Ergebnisse mit der kombinierten Chemotherapie nach De Vita bei malignen Lymphomen. In : Stacher, A. : Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

22. Gamble, J.F., L.M. Fuller, E. Ibrahim, J.J. Butler : Combined Chemotherapy Radiotherapy Management of Stage III Hodgkin' s Disease. Arch. Intern. Med. 131, 435-438 (1973).

23. Gerhartz, H., B. Engelbert: Lebenserwartung maligner Lymphome. In: Stacher, A.: Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

24. Gerhartz, H.: Wirkung und Nebenwirkungen von Bleomycin. In: Stacher, A.: Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

25. Glatstein, E., J.M. Guernsey, S.A. Rosenberg, H.S. Kaplan : The value of Laparotomy and Splenectomy in the Staging of Hodgkin' s Disease. Cancer 24, 709-713 (1969).

26. Grunicke, H., K.W. Bock, H. Becher, B. Puschendorf, J. Schnierda : Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus alkylierender Cytostatica. In: Löhr, G.W.: Enzyme und Pharmaka. Ein Arbeitsgespräch in der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg. Editiones Roche. Grenzach 1971.

27. Haman, W., W. Oehlert, K. Musshoff, A. Nuß : Histologische Einteilung des Lymphoma malignum Hodgkin und seine Bedeutung für die Prognose. Dtsch. Med. Wschr. 95, 112-116 (1970).

28. Henderson, E. S., R. J. Samaha: Evidence That Drugs in Multiple Combinations Have Materially Advanced the Treatment of Human Malignancies. Cancer Res. 29, 2272-2280 (1969).

29. Jackson, H., F. Parker: Hodgkin's Disease. I. General Considerations. New Engl. J. Med. 230, 1-8 (1944).

30. Karnofsky, D. A.: The Staging of Hodgkin's Disease. Cancer Res. 26, 1090-1094 (1966).

31. Keller, A. R., H. S. Kaplan, R. J. Lukes, H. Rappaport: Correlation of Histopathology With Other Prognostic Indicators in Hodgkin's Disease. Cancer 22, 487-499 (1968).

32. Kendel, K., H. -J. Freund, P. Obrecht: Neurotoxische Nebenwirkungen von Vincristin. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 635-638 (1968).

33. Lacher, M. J., J. R. Durant: Combined Vinblastine and Chlorambucil Therapy of Hodgkin's Disease. Ann. Int. Med. 62, 468-476 (1965).

34. Law, L. W.: Immunologic Responsiveness and the Induction of Experimental Neoplasms. Cancer Res. 26, 1121-1132 (1966).

35. De Lena, M., S. Monfardini, G. Bonadonna: Intensive Combination Chemotherapy for Malignant Lymphomas. In: Stacher, A.: Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

36. Lowenbraun, S., V. T. De Vita, A. A. Serpick : Combination Chemotherapy With Nitrogen Mustard, Vincristine, Procarbazine and Prednisone in Previously Treated Patients With Hodgkin' s Disease. Blood 36, 704-717 (1970).

37. Lowenbraun, S., H. E. Ramsey, A. A. Serpick : Splenectomy in Hodgkin' s Disease for Splenomegaly, Cytopenias and Intolerance to Myelosuppressive Chemotherapy. Amer. J. Med. 50, 49-55 (1971)

38. Luce, J. K., E. Frei III, E. A. Gehan, C. A. Coltman, R. W. Monto : Chemotherapy of Hodgkin' s Disease. Maintenance Therapy vs No Maintenance After Remission Induction With Combination Chemotherapy. Arch. Intern. Med. 131, 391-395 (1973).

39. Luce, J. K., J. F. Gamble, H. E. Wilson : Combined Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Therapy of Malignant Lymphoma. Cancer 28, 306-317 (1971).

40. Lukes, R. J., J. J. Butler, E. B. Hicks : Natural History of Hodgkin' s Disease as Related to its Pathologic Picture. Cancer 19, 317-344 (1966).

41. Lukes, R. J., J. J. Butler : The Pathology and Nomenclature of Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1063-1081 (1966).

42. MacMahon, B. : Epidemiology of Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1189-1200 (1966).

43. Mathé, G., O. Schweisguth, M. Schneider, J. L. Amiel, A. Cattau, L. Schwarzenberg : Valeur de la Vincaleucoblastine dans le Traitement de la Maladie de Hodgkin et d' autres Hématosarcomes et Leucémies. Etude portant sur 100 Malades. La Semaine des Hôpitaux 40, 320-325 (1964).

44. Mauro, F., H. Madoc-Jones : Age responses of cultured mammalian cells to cytotoxic drugs. Cancer Res. 30, 1397-1408 (1970).

45. Musshoff, K. : Grundlagen der Strahlentherapie des Morbus Hodgkin, Indikation und Ergebnisse. Z. Krebsforsch. 78, 162-191 (1972).

46. Musshoff, K., H. Renemann, L. Boutis, J. Afkham : Die extranoduläre Lymphogranulomatose. Diagnose, Therapie und Prognose bei zwei unterschiedlichen Formen des Organbefalls. Ein Beitrag zur Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin. Fortschr. Röntgenstr. 109, 776-786 (1968).

47. Musshoff, K., W. Oehlert, W. Hamann, A. Nuss : Klinik, Pathologie und Therapie von Patienten mit geheiltem Morbus Hodgkin. Klin. Wschr. 47, 1175-1176 (1969).

48. Nissen, N. J., L. Stutzman, O. J. Glidewell : Chemotherapy of Hodgkin' s Disease in Studies by Acute Leukemia Group B. Arch. Intern. Med. 131, 396-401 (1973).

49. Oehlert, W., W. Dischler : Unspezifische Mesenchymreaktionen und Parenchymschäden der Leber bei Patienten mit Morbus Hodgkin. Dtsch. med. Wschr. 97, 323-327 (1972).

50. Panettiere, F., C. A. Coltman : Splenectomy Effects on Chemotherapy in Hodgkin' s Disease. Arch. Intern. Med. 131, 362-366 (1973).

51. Peters, M. V., R. E. Alison, R. S. Bush : Natural History of Hodgkin' s Disease als Related to Staging. Cancer 19, 308-316 (1966).

52. Prosnitz, L. R., S. B. Nuland, M. M. Kligerman : Role of Laparotomy and Splenectomy in the Management of Hodgkin' s Disease. Cancer 29, 44-50 (1972).

53. Rosenberg, S. A. : Report of the Committee on the Staging of Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1310 (1966).

54. Rosenberg, S. A., H. S. Kaplan : Evidence for an Orderly Progression in the Spread of Hodgkin' s Disease. Cancer Res. 26, 1225-1231 (1966).

55. Rosenberg, S. A., H. S. Kaplan : Comparison of Rye and Stanford staging classifications for malignant lymphoma. Calif. Med. 113, 23-27 (1970).

56. Roux, A., J. Fischer, F. Kümmerle, H. Brünner : Die Indikation zur Splenektomie bei der Behandlung maligner Lymphome und der chronischen lymphatischen Leukämie. In : Stacher, A. : Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

57. Schmidt, C. G. : Klinik und Chemotherapie der Lymphogranulomatose. Z. Krebsforsch. 78, 140-161 (1972).

58. Schmidt, C. G. : Diagnostik und Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. 98, 836-839 (1973).

59. Schubert, J. C. F., H. Martin : Zytostatische Behandlung der Lymphogranulomatose. Erfahrungen mit Ibenzmethyzin, Cyclophosphamid und Vinblastinsulfat. Münch. Med. Wschr. 110, 97-100 (1968).

60. Schulz, E., W. Jüngling, K. Hausmann : Langzeitbehandlung der fortgeschrittenen Lymphogranulomatose mit Vinblastin-Sulfat. Klin. Wsch. 47, 183-190 (1969).

61. Segner, M., P. Obrecht, M. Westerhausen : Untersuchungen zur Beurteilung von Aktivität und Prognose beim Morbus Hodgkin. In : Stacher, A. : Leukämien und maligne Lymphome. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1973.

62. Sohier, W. D., R. K. Wong, A. C. Aisenberg : Vinblastine in the Treatment of advanced Hodgkin' s Disease. Cancer 22, 467-472 (1968).

63. Stutzman, L., E. Z. Ezdinli, M. A. Stutzman : Vinblastine Sulfate vs Cyclophosphamide in the Therapy for Lymphoma, JAMA 195, 173-176 (1966).

64. Ultmann, J. E. : Clinical Features and Diagnosis of Hodgkin' s Disease. Cancer 19, 297-307 (1966).

65. Ultman, J. E., E. M. Moran : Clinical Course and Complications in Hodgkin' s Disease. Arch. Intern. Med. 131, 332-353 (1973).

66. Vianna, N. J., P. Greenwald, J. N. Davies : Nature of Hodgkin' s Disease Agent. Lancet 1971 I, 733-735.

67. De Vita, V. T., A. A. Serpick, P. P. Carbone : Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin' s Disease. Ann. Intern. Med. 73, 881-895 (1970).

68. De Vita, V. T., A. A. Serpick, P. P. Carbone : Combination chemotherapy of advanced Hodgkin' s disease: The NCI Program, a Progress Report. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 10, 19 (1969).

69. Wilmanns, H. : Chemotherapie maligner Tumoren. Dosierungsprobleme - Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Cyclophosphamid. 3. Bielefelder Symposion. Schattauer Verlag. Stuttgart 1964.

70. Wilmanns, W. : Wirkungsmechanismus und Angriffspunkte der Corticoide in der Leukämiebehandlung. Hämatol. u. Bluttransf. (Sonderbd. zu Blut) 8, 71 (1969).

71. Wilms, K. : Chemie und Wirkungsmechanismus von Vinca-Alkaloiden. Planta Medica 22, 324 - 333 (1972).

72. Carbone, P. P., H. S. Kaplan, K. Musshoff, D. W. Smithers, M. Tubiana : Report of the Committee on Hodgkin' s Disease Staging Classifikation. Cancer Res. 31, 1860-1861 (1971).

L e b e n s l a u f

Am 9. 6. 1949 wurde ich, Thomas K o o s, als Sohn von Dr. med. Erich Koos und Irene Koos, geb. Büttner, in Weinsberg geboren.

1968 legte ich am Theodor-Heuss-Gymnasium in Heilbronn das Abitur ab. Anschließend studierte ich Medizin an der Universität Tübingen.

1969 bestand ich die Naturwissenschaftliche und 1971 die Ärztliche Vorprüfung. Im 3., und 5. klinischen Semester arbeitete ich meine Dissertation aus.

Das medizinische Staatsexamen habe ich am 31. 7. 1974 abgelegt.

Meinem verehrten Doktor-Vater,
Herrn Professor Dr. W. Wilmanns,
danke ich herzlich für die freundliche
Überlassung des Themas, für die
zuvorkommende Beratung und die
kritische Durchsicht der Arbeit.